

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-077328

(43)Date of publication of application : 09.04.1987

(51)Int.Cl. A61K 35/78

(21)Application number : 60-214667

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD
NIPPON PAINT CO LTD

(22)Date of filing : 30.09.1985

(72)Inventor : FUJII SEISHIROU
KITAMURA KENJI
YAMAMOTO YOSHIKAZU

(54) AMELIORANT OF CIRCULATION

(57)Abstract:

PURPOSE: An ameliorant of circulation, consisting of at least one of anthocyanin and anthocyanidin as a food colorant and having ameliorant action on circulation, e.g. diuretic, hypotensive and coronary arterial vasodilator action, etc., and high safety.

CONSTITUTION: An ameliorant of circulation containing at least one of anthocyanin and anthocyanidin as an active constituent. The anthocyanin and anthocyanidin can be advantageously obtained from a cultivated cell of a higher plant, particularly Euphorbia milli Ch. de Moulins of the genus Euphorbia by a method described in the Japanese patent application No.57-2697, etc. The active constituent has ameliorant action on circulation, e.g. diuretic, hypotensive, coronary arterial vasodilator action and ameliorant action of cerebral circulation, etc. The ameliorant is administered in 10W20mg/kg/day as an oral drug an 1W4mg/kg/day as an intravenous injection.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-77328

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)4月9日

A 61 K 35/78

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 循環改善剤

⑯ 特 願 昭60-214667

⑰ 出 願 昭60(1985)9月30日

⑱ 発 明 者	藤 井 誠 史 郎	横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑲ 発 明 者	北 村 謙 始	横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑳ 発 明 者	山 本 好 和	寝屋川市池田中町19番17号 日本ペイント株式会社内
㉑ 出 願 人	株式会社資生堂	東京都中央区銀座7丁目5番5号
㉒ 出 願 人	日本ペイント株式会社	大阪市大淀区大淀北2丁目1番2号
㉓ 代 理 人	弁理士 青 木 朗	外4名

明 細 書

1. 発明の名称

循環改善剤

2. 特許請求の範囲

1. アントシアニン類またはアントシアニジン類からなる循環改善剤。

2. 前記アントシアニン類またはアントシアニジン類がユーホルビア属植物のハナキリンの植物組織から誘導したカルスを培養して得られるものである循環改善剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は循環改善剤に関し、更に詳しくはアントシアニン類またはアントシアニジン類を主成分とした、利尿作用、血圧降下作用、冠血管拡張作用、脳循環改善作用などを有する循環改善剤に関する。

従来技術

アントシアニン類およびアントシアニジン類は、植物成分として植物中に広汎に含まれている成分の

一つであり、食品着色剤などとして食品に美感を付与するため多用されていることは公知の通りである。これらのアントシアニン類およびアントシアニジン類は、近年、植物細胞培養の手法を用いて、年単位または月単位で生育する天然植物に比べ、はるかに速い速度で生産出来るようになった(例えば、特公昭57-2697号公報参照)。

発明が解決しようとする問題点及び問題点を解決するための手段

本発明者らは前記したアントシアニン類及びアントシアニジン類の薬理学的活性について研究を進めた結果、アントシアニン類及びアントシアニジン類が利尿作用、血圧降下作用、冠血管拡張作用、脳循環改善作用などの循環改善作用を有することを見出し、本発明をするに至った。

即ち、本発明に従えば、アントシアニン類またはアントシアニジン類からなる循環改善剤が提供される。

発明の作用及び効果

本発明に従った循環改善剤の活性成分であるアン

トシアニン類及びアントシアニジン類の薬理学的特性及び薬理学的特性の試験結果について以下に説明する。

毒物学的特性

ddY系マウス（雄雄4～5週齢、体重20～23g）を用いてアントシアニン及びアントシアニジンの急性毒性を試験した。

アントシアニン又はアントシアニジンを生食塩液に溶解し、表に示した投与経路を用いて投与後7日間にわたり、一般症状、体重、生死について観察し観察期間終了後に解剖して所見を得た。

結果は表-1に示す通りであった。

表-1

色 素 名	投与経路	LD ₅₀ 値
アントシアニン	経 口	5000mg/kg 以上
	腹腔内	3300 "
アントシアニジン	経 口	5000 "
	腹腔内	3300 "

表-2

被 験 物 質	尿量増加率*1 (%)
アントシアニン 300 mg/kg	20
アントシアニジン 300 mg/kg	25
生理食塩液	0

*1：尿量増加率(%) = [(被験物質投与後の5分当りの尿滴数 - 被験物質投与前の5分当りの尿滴数) / 被験物質投与前の5分当りの尿滴数] × 100

上記結果はアントシアニンおよびアントシアニジンが利尿作用を有することを示すものである。

(2) 血圧降下作用

赤色色素の血圧降下作用を日本在来種家兔（雄：体重2.5～3.5kg）及びSHRラット（雄：体重350～400g、収縮期血圧180mmHg以上）を用いて試験した。

上記毒性試験結果は、いずれの投与においてもアントシアニンおよびアントシアニジンが高いLD₅₀値を示し、医薬として安全であることを示している。

薬理学的特性

本発明に係るアントシアニンおよびアントシアニジンの薬理効果について試験した結果を以下に記す。

(1) 利尿作用

赤色色素の利尿作用を日本在来種家兔（雄：体重2.5～3.5kg）を用い一般的手法（高木敬次郎、小澤光編、薬物学実験 南山堂 1978年）により試験した。

すなわち、ウレタン麻酔（1.7g/kg i.p.）した家兔を背位に固定し、腹部を切開して尿管にカニューレを挿入した。被験色素は生理食塩液に溶解後300mg/kgになるように後耳介静脈より投与し、投与後の尿量（尿滴数）の変化を測定した。

結果は表-2に示す通りであった。

（以下余白）

(i) 家兔の場合

ペントバルビタール麻酔（30mg/kg i.v.）した家兔を背位に固定し総頸動脈より挿入したカテーテルと圧トランスデューサーを接続し、平均血圧をレコーダー上に記録した。被験色素は生理食塩液に溶解後、3mg/kgおよび30mg/kgになるように後耳介静脈に投与した。

結果は第1図に示す通りであった。

(ii) SHRラットの場合

血圧測定装置として米国ナルコ社製「プログラムドエレクトロスフィグモメーターピーイー 300」（Narco Co. 「Programmed Electro-Sphygmomanometer P.E.-300」）を使用し非観血的に測定した。

被験色素は生理食塩液に溶解後30mg/kgおよび300mg/kgになるように経口的に投与した。

結果を第2図に示す通りであった。

日本在来種家兔及びSHRラットを用いた血圧に対する作用の検討結果はアントシアニンおよびアントシアニジンが血圧降下作用を有することを示すものである。

(3) 冠血管拡張作用

赤色色素の冠血管拡張作用を日本在来種家兎（雄：体重2.5～3.5 kg）を用いて試験した。

ウレタン麻酔（1.7 g/kg i.p.）した家兎を頸動脈から脱血に死させた後、心臓を素早く取出し、95% O₂ + 5% CO₂ を通気したタイロード（Tyrode）液中に浸した。その後、液中にて大動脈より左冠状動脈を摘出し、実体顕微鏡下で巾約1 mm、長さ約10 mmのらせん状標本を作製した。この標本を95% O₂ + 5% CO₂ を通気したタイロード液を満したマグヌス管（10ml、37℃）中に懸垂し、ノルエピネフリン（Norepinephrine）（最終濃度 2×10^{-6} M）にて収縮を惹起後、被験色素を添加し、添加後の張力の変化をトランスデューサーを用いて等張性に記録した（負荷1 g）。

結果は第3図（A）、（B）及び（C）に示した通りであった。

上記結果はアントシアニンおよびアントシアニンが冠血管拡張作用を有することを示すものである。

本発明において使用するアントシアニン類及びアントシアニン類は、前述の如く、公知化合物であり、例えばユーホルビア属植物のハナキリンの植物組織から特公昭57-2697号公報などに記載の方法によって製造することができる。

本発明に従った循環改善剤は、前記アントシアニン及びアントシアニンは従来公知の製剤法に従って、例えばカプセル剤、丸剤、注射剤、粉末剤、錠剤などの形態に製剤化することができる。製剤化に当っては、コーンスターチ、乳糖、小麦でんぷん、マンニトール、硫酸カルシウムなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、グリセリン、ポリオキシエチレン（60モル）硬化ヒマシ油誘導体などの従来公知の一般的な配合成分を用いることができる。製剤化に当っては、アントシアニン及びアントシアニンは遊離の形態又は塩類などで使用することができる。

本発明に従った循環改善剤は、例えばカプセル剤、丸剤などの経口薬として、アンプル剤などの注射薬

(4) 脳循環改善作用

赤色色素の脳循環改善作用を雑種成犬（雄：体重15～20 kg）から得た摘出脳血管を用いて試験した。

（小澤光監修「新薬開発のための薬効スクリーニング法」第1巻、清至書院 1984年）。

ペントバルビタール麻酔（30 mg/kg i.v.）した犬の総頸動脈を切開して放血致死させた後、実体顕微鏡下で脳底動脈を素早く摘出し、95% O₂ + 5% CO₂ を通気したタイロード液に浸した。附着した組織を取り除いた後、巾約1 mm長さ約15 mmのらせん状標本を作製した。この標本を95% O₂ + 5% CO₂ を通気したタイロード液を満したマグヌス管（10ml、37℃）中に懸垂し、ノルエピネフリン（最終濃度 2×10^{-6} M）にて収縮を惹起後、被験色素を添加し添加後の張力の変化をトランスデューサーを用いて等張性に記録した（負荷1 g）。

結果は第4図（A）、（B）及び（C）に示す通りであった。

上記結果はアントシアニンおよびアントシアニンが脳循環改善作用を有することを示すものである。

として使用することができ、その投与量には一般には限定はないが、一般にはアントシアニン又はアントシアニン活性成分として経口投与の場合には0.5～50 mg/kg/日、好ましくは10～20 mg/kg/日であり、静脈内投与の場合には0.005～15 mg/kg/日、好ましくは1～4 mg/kg/日である。

実施例

以下に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことはいうまでもない。なお、以下の例において、成人用の単次薬用量はアントシアニン類および/又はアントシアニン類の10 mg～1000 mg、好ましくは赤色色素を300 mg含有し、この単次薬用量を好ましくは1日3回経口的に投与した。また、アントシアニン類および/又はアントシアニン類の0.1 mg～300 mg、好ましくは、赤色色素を50 mg含有し、この単次薬用量を好ましくは1日3回1分間あたり0.01～0.04 mg/kgを静脈内投与した。

（以下余白）

例 1

アントシアニン 300 mg 含有カプセル剤の調製

カプセル殻：硬ゼラチンカプセル（サイズ 0）

カプセル含有成分：

粉末混合物

アントシアニン（活性成分）	300.0 mg
コーンスターチ（充填剤）	約 158.0 mg
乳糖、粉末（充填剤）	約 90.0 mg
ステアリン酸マグネシウム（抗粘着剤）	2.0 mg
	500.0 mg

例 2

アントシアニン 300 mg 含有丸剤の調製

丸剤 1 個に次の成分を含有せしめた。

アントシアニン（活性成分）	300.0 mg
乳糖、粉末（助剤）	187.0 mg
コーンスターチ（助剤）	105.0 mg
ゼラチン（助剤）	6.0 mg
ステアリン酸マグネシウム（抗粘着剤）	2.0 mg
	600.0 mg

例 3

アントシアニン 50mg 含有アンプルの調製

アントシアニン注 1 管中にアントシアニンを 50 mg 含有せしめた。

（溶解液 日局注射用蒸留水 5ml 添付）

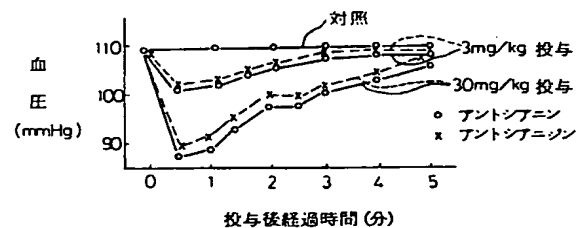
4. 図面の簡単な説明

第 1 図はアントシアニン及びアントシアニジンの血圧降下作用（家兎）の試験結果を示すグラフ図であり、

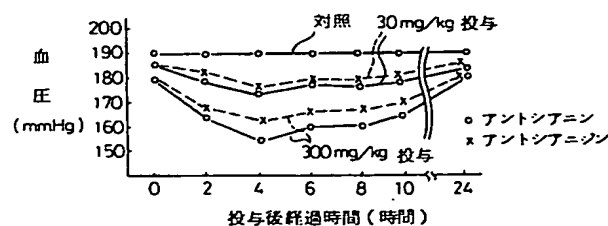
第 2 図はアントシアニン及びアントシアニジンの血圧降下作用（SHR ラット）の試験結果を示すグラフ図であり、

第 3 図はアントシアニン及びアントシアニジンの冠血管拡張作用の試験結果を示すグラフ図であり、

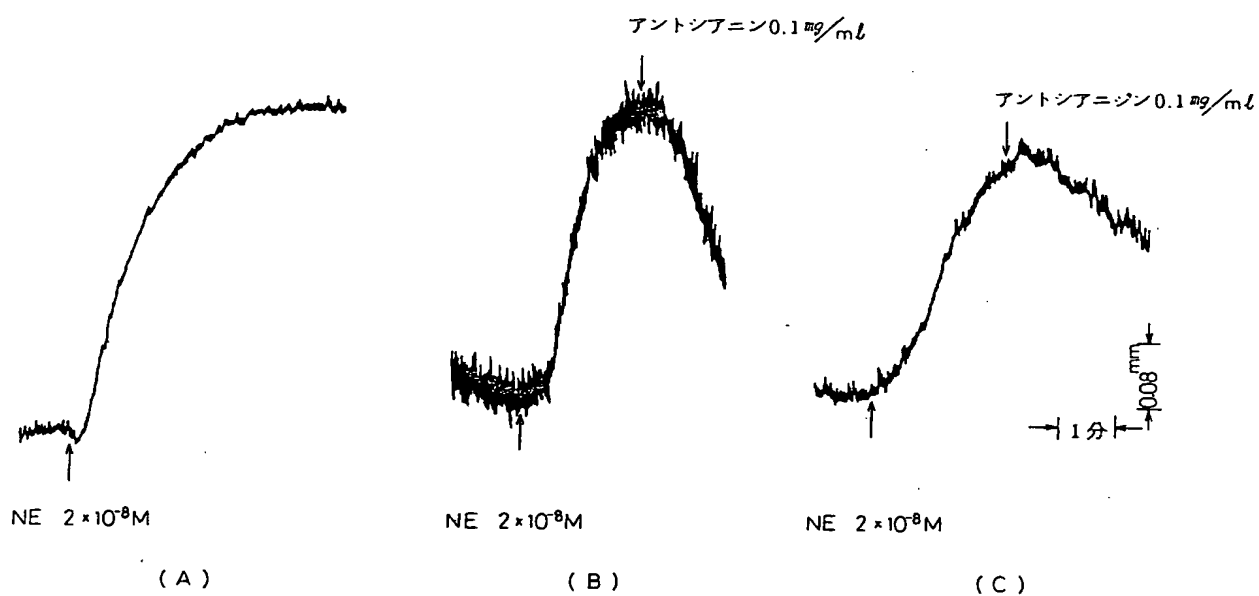
第 4 図はアントシアニン及びアントシアニジンの脳循環改善作用の試験結果を示すグラフ図である。



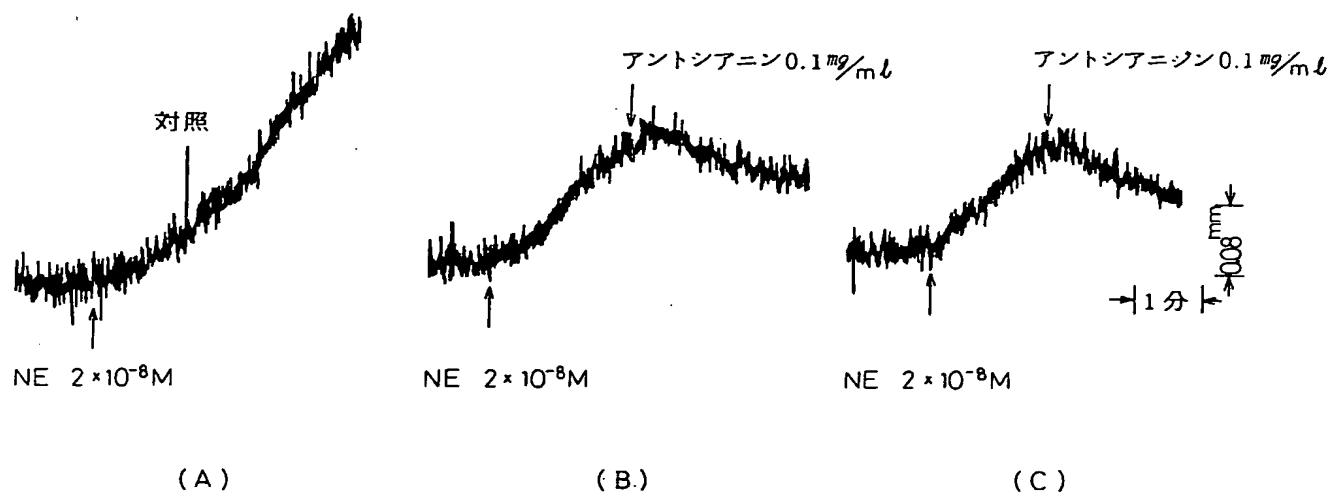
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

手 続 補 正 書 (自発)

昭和60年11月27日

特許庁審査官 宇 賀 道 郎 殿

5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄

6. 補正の内容

特許請求の範囲を別紙の通り補正する。

7. 添付書類の目録

補正特許請求の範囲

1 通

1. 事件の表示

昭和60年 特許願第214667号

2. 発明の名称

循環改善剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 (195) 株式会社資生堂

名称 日本ペイント株式会社

4. 代理人

住所 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

静光虎ノ門ビル

〒105 電話(504)0721

氏名 弁理士(6579) 青木 朗

(外4名)

2. 特許請求の範囲

1. アントシアニン類及びアントシアニジン類
からなる群から選ばれた少なくとも1種からなる
循環改善剤。

2. アントシアニン類及び／又はアントシアニ
ジン類が高等植物の培養細胞から得られる特許請
求の範囲第1項記載の循環改善剤。

3. アントシアニン類及び／又はアントシアニ
ジン類がユーホルビア属植物の培養細胞から得ら
れる特許請求の範囲第1項記載の循環改善剤。

4. アントシアニン類及び／又はアントシアニ
ジン類がユーホルビア属植物ハナキリンの培養細
胞から得られる特許請求の範囲第1項記載の循環
改善剤。